

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3901551 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 39 01 551.3
㉔ Anmeldetag: 20. 1. 89
㉕ Offenlegungstag: 26. 7. 90

㉙ Int. Cl. 5:
A61 L 15/44
A 61 K 31/505
A 61 F 13/02
// C09J 7/02,133/04

DE 3901551 A1

㉚ Anmelder:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG,
5450 Neuwied, DE

㉛ Vertreter:

Klöpsch, G., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 5000 Köln

㉜ Erfinder:

Müller, Walter, Dipl.-Chem. Dr., 5450 Neuwied, DE;
Kindel, Heinrich, 5455 Rengsdorf, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉞ Superfizielles therapeutisches System mit einem Gehalt an einem antineoplastischen Wirkstoff, insbesondere 5-Fluoruracil

Die Erfindung betrifft ein superfizielles therapeutisches System, bestehend aus einer undurchlässigen Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen Matrix und einer wieder ablösbaren Schutzschicht, bei der die Matrix enthält:

- a. antineoplastischen Wirkstoff
- b. ein selbstklebendes Polyacrylat
- c. einen Wasserabsorber und gegebenenfalls
- d. ein nichtklebendes hydrophiles Polyacrylat
- e. einen Weichmacher und/oder Penetrationsbeschleuniger

DE 3901551 A1

Claims

5

1. A transdermal patch having a drug reservoir layer on a backing sheet, the drug reservoir layer comprising an adhesive gel base containing clebopride or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the adhesive gel base containing as essential components, a water-soluble polymer, water and a water-holding agent.

10

2. A patch according to Claim 1 wherein the water soluble polymer is polyvinyl alcohol, gelatine, polyacrylic acid, sodium polyacrylate, methylcellulose, carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone or a gum or dextrin or a cross-linked reaction product thereof.

15

3. A patch according to Claim 1 or 2 containing 0.5 - 60% by weight water-soluble polymer based on the weight of the adhesive gel base.

4. A patch according to any one of the preceding claims wherein the water-holding agent is glycerine, 1,3-butane-diol, sorbitol, maltitol, polyethylene glycol or a saccharide.

5. A patch according to any one of the preceding claims wherein the water-holding agent is present in an amount of 5 - 60% by weight of the adhesive gel base.

20

6. A patch according to any one of the preceding claims wherein water is present in an amount of 20 - 80% by weight of the adhesive gel base.

7. A patch according to any one of the preceding claims where the pH of the adhesive gel base is 4 to 7.

8. A patch according to any one of the preceding claims wherein the concentration of clebopride or salt thereof is 100 to 600 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

25

9. A patch according to any one of the preceding claims wherein the adhesive gel layer is protected before use with a liner sheet.

10. A patch according to any one of the preceding claims wherein the backing sheet is a pliable non-woven fabric or is a pliable laminate.

30

11. A method of preparing a transdermal patch which comprises forming an adhesive gel base by blending clebopride or a pharmaceutically acceptable salt thereof with water, a water-holding agent and a water-soluble polymer and coating the resulting adhesive gel base onto a backing sheet.

12. A method according to Claim 11 wherein a patch as defined in any one of Claims 2 to 10 is prepared.

35

40

45

50

55

60

65

von Eudragit RL 100 und Aquakeep 10 SH. Kurve 1 zeigt die praktisch zu vernachlässigende Wasseraufnahme des reinen Acrylatklebers, Kurve 2 die leichte Steigerung durch den Zusatz von Eudragit RL 100 und Kurve 3 das dramatische Ansteigen durch den Zusatz von Aquakeep 10 SH.

Kurve 3 liegt folgende sich nach Entfernung des Lösemittels ergebende Matrixformulierung zugrunde, die sich auch im klinischen Versuch als sehr gut wirksam erwiesen hat:

7910 g Polyacrylatkleber (Durotak 280—2516; Fa. National Starch)

1980 g Copolymer aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem gewissen Gehalt an quartären Ammoniumgruppen (Eudragit RL 100, Fa. Röhm-Pharma)

500 g Wasserabsorber auf Basis von quervernetzter neutralisierter Polyacrylsäure (Aquakeep 10 SH, Fa. Seitetsu Kagaku)

1040 g 1,2-Propandiol

85 g 5-Fluoruracil

Flächengewicht: 115 g/m²

Kurve 2 und 1 liegt die gleiche Formulierung und das gleiche Flächengewicht allerdings ohne Aquakeep 10 SH bzw. ohne Aquakeep 10 SH und Eudragit RL 100 zugrunde.

Die Messungen wurden bei 32°C mit dem Wasser durchgeführt und die Wasseraufnahme gravimetrisch bestimmt.

In Fig. 3 ist die in-vitro Freisetzung eines Musters auf der Basis obiger Formulierung dargestellt. Der Wirkstoffgehalt beträgt 85 µg/cm². Die Freisetzungskurve zeigt einen Verlauf wie er für Matrixsysteme typisch ist.

Die Freisetzung wurde mittels einer "Rotating Bottle"-Apparatur bei 32°C unter Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung als Freisetzungsmedium durchgeführt, und die Wirkstoffkonzentration in den Probenlösungen photometrisch gemessen.

Mit Systemen gleicher Matrixformulierung, kreisförmiger Geometrie und einer Größe von 1,13 cm² wurden Klinikversuche an 8 Patienten mit der Indikation aktinische Keratose durchgeführt und in allen Fällen war nach der Applikation von 6—7 Systemen ein Therapieerfolg zu verzeichnen. Der Wechsel der Systeme wurde alle 2 bis 3 Tage vorgenommen.

In Fig. 4 ist die Aufnahme von 5-Fluoruracil aus den Systemen gezeigt, wie sie durch Rückstandsbestimmung des Wirkstoffs in den getragenen Systemen bestimmt wurde.

Im Mittel (berechnet aus den Versuchen an 8 Patienten und je 6 Systemen pro Patient) wurden 69,5% bzw. 63,8 µg der eingearbeiteten 91,8 µg 5-Fluoruracil während der Tragezeit der Systeme von 2 oder 3 Tagen aufgenommen. Dies entspricht einer durchschnittlichen Wirkstoffaufnahme von ca. 30 µg 5-Fluoruracil pro Patient, Tag und System. Bei dieser außerordentlich geringen Wirkstoffaufnahme sind systemisch toxische Nebenwirkungen mit Sicherheit auszuschließen.

Die besonderen Vorteile der Erfindung seien untenstehend nochmals zusammengefaßt:

a. sichere therapeutische Wirkung bei minimaler Wirkstoffaufnahme b. kurze Behandlungsdauer c. der Wirkstoff wird scharf begrenzt lediglich auf die zu behandelnde Fläche appliziert d. hohe Wasseraufnahmekapazität des Systems e. phototoxische Reaktionen werden durch die Okklusionsbedingungen unterdrückt f. gute

kosmetische Resultate g. wesentlich verbesserte Patientencompliance durch die nur alle 2—3 Tage erforderliche Applikation eines neuen Systems (Salbe 2 × täglich).

Beispiel

Herstellungsverfahren für ca. 100 m² eines 5-Fluoruracil superfiziellen therapeutischen Systems

4352 g einer 40%-gen (G/G)Lösung eines Copolymers aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem gewissen Gehalt an quartären Ammoniumgruppen (Eudragit RL 100, Fa. Röhm Pharma) in Methylethylketon werden unter Rühren zu 16 697,8 g einer 42%igen (G/G)Lösung eines Polyacrylatklebers (Durotak 280-2516, Fa. National Starch) gegeben, 436 g Wasserabsorber auf Basis von quervernetzter neutralisierter Polyacrylsäure (Aquakeep 10 SH, Fa. Seitetsu Kagaku, Teilchengröße 125 µm) und anschließend eine Lösung von 75 g 5-Fluoruracil in 2753 g 1,2-Propandiol zugefügt.

Diese Masse wird auf eine 100 µ dicke aluminisierte und silikonisierte Polyesterfolie gestrichen, so daß nach dem Entfernen des Lösemittels ein Film mit einem Flächengewicht von 115 g/m² resultiert. Dieser Film wird mit einer 10 µ dicken Polyesterfolie abgedeckt und in Stücke der gewünschten Größe geschnitten und gestanzt.

Patentansprüche

1. Superfizielles therapeutisches System bestehend aus einer undurchlässigen Rücksicht, einer wirkstoffhaltigen Matrix und einer wieder ablösbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix enthält:

- antineoplastischen Wirkstoff
- ein selbstklebendes Polyacrylat
- einen Wasserabsorber, und gegebenenfalls
- ein nichtklebendes hydrophiles Polyacrylat,
- einen Weichmacher und/oder Penetrationsbeschleuniger.

2. Superfizielles therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der antineoplastische Wirkstoff 5-Fluoruracil ist.

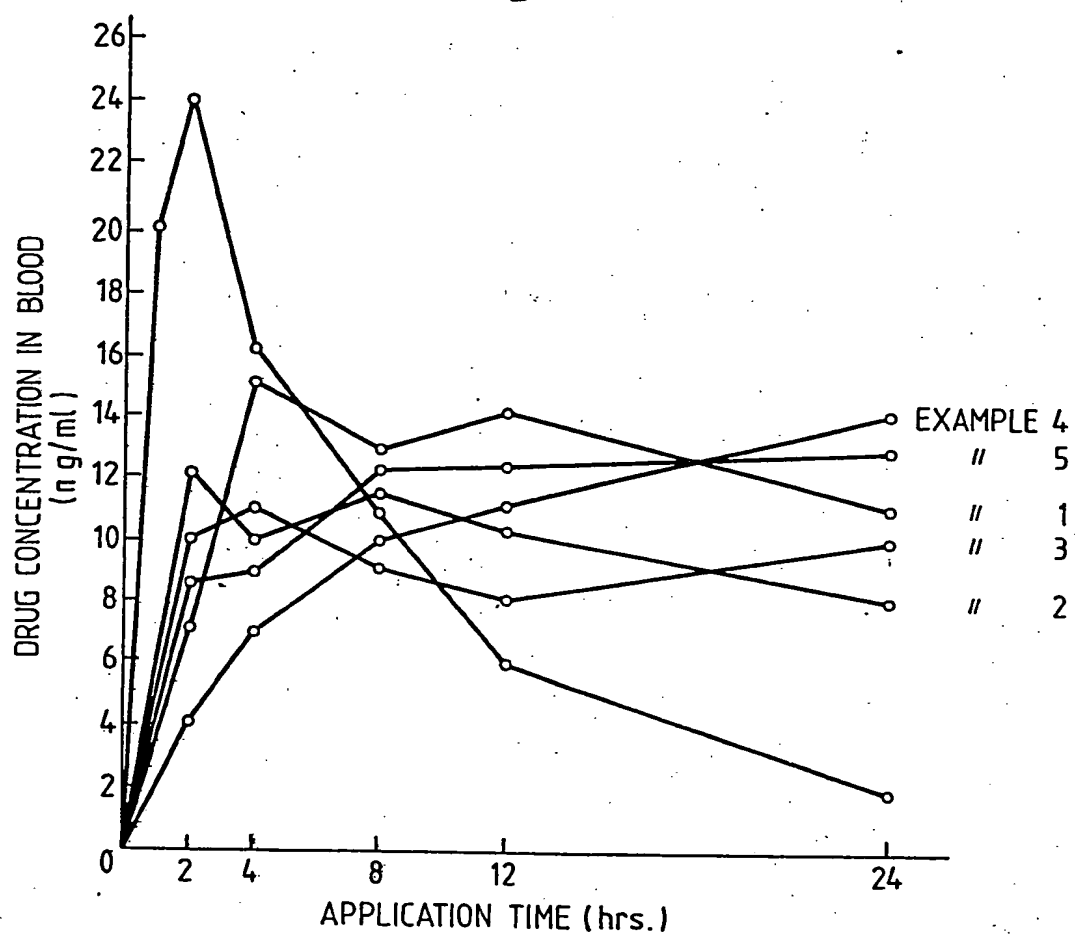
3. Superfizielles therapeutisches System gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix besteht aus:

- mindestens 50%, bevorzugt 65—75% eines selbstklebenden Polyacrylats,
- 0—48,8% bevorzugt 10—35% und besonders bevorzugt 15—25% eines nichtklebenden hydrophilen Polyacrylats,
- 0—20%, bevorzugt 5—15% und besonders bevorzugt 5—10% eines Weichmachers oder Penetrationsbeschleunigers,
- 1—15%, bevorzugt 1—10% und besonders bevorzugt 4—5% eines Wasserabsorbers und
- 0,2—5%, bevorzugt 0,3—1% und besonders bevorzugt 0,6—0,9% 5-Fluoruracil.

4. Superfizielles therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1—3, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher bzw. Penetrationsbeschleuniger 1,2-Propandiol ist.

5. Superfizielles therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1—4, gekennzeichnet durch ei-

Fig. 2.



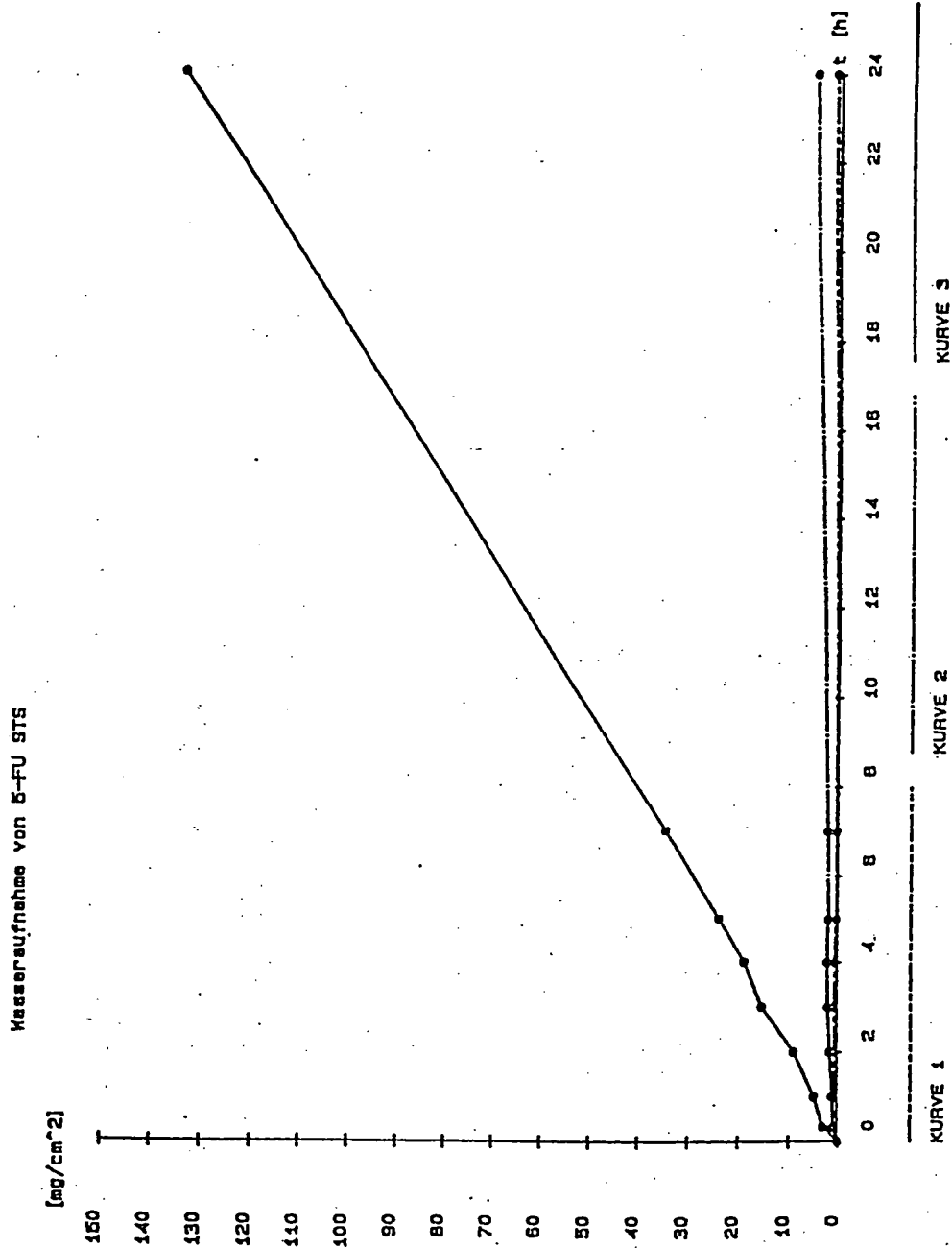


FIG. 2

WIRKSTOFFAUFNAHME AUS 5 - FU STS

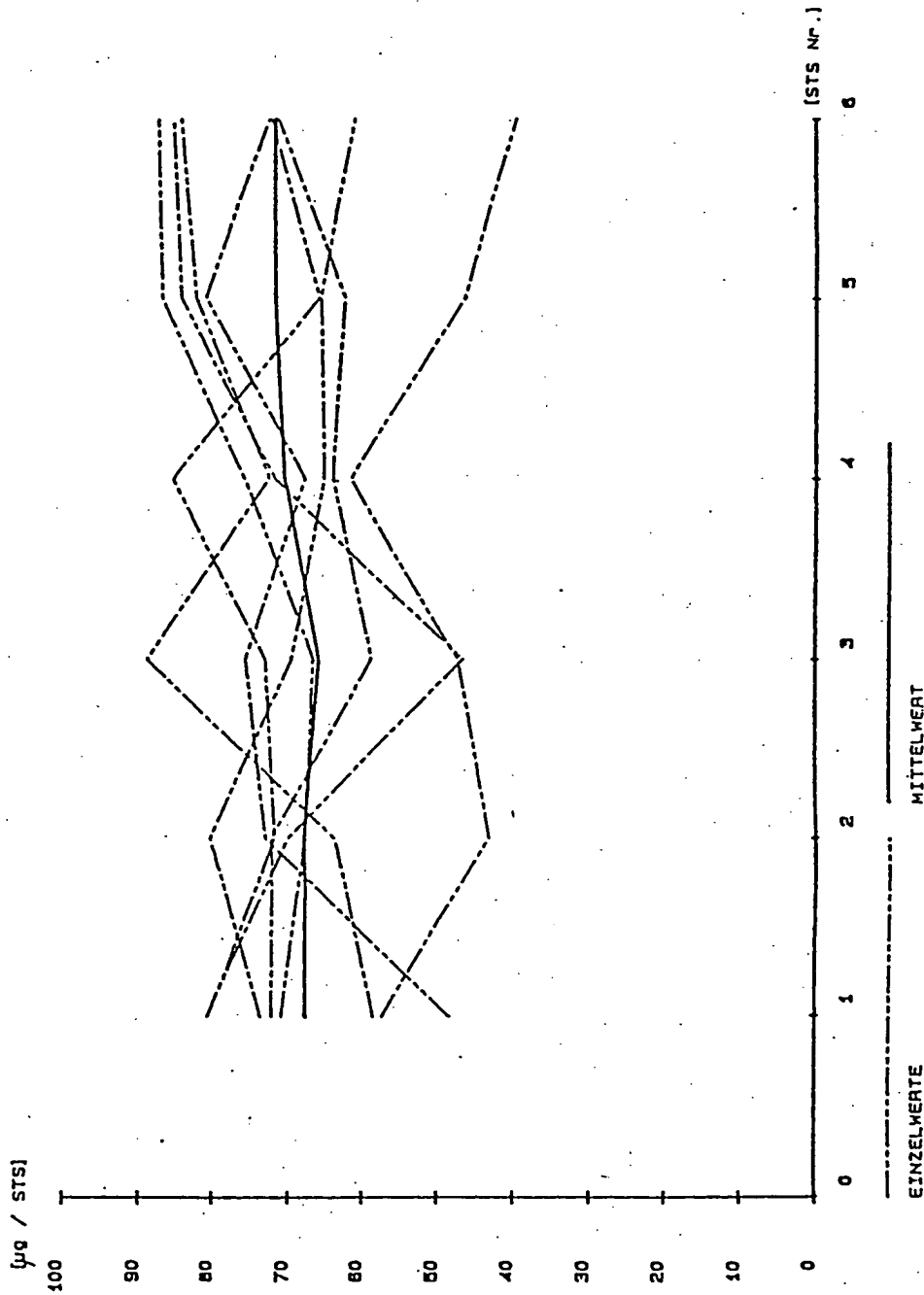


FIG. 4

TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM

The present invention relates to a transdermal delivery system, in particular to a transdermal delivery system for the administration of a drug to the skin in a controlled manner. The invention also relates to a method for preparing the present transdermal delivery system.

Drug delivery systems for transdermal drug administration are known in the prior art. For example, GB Published Patent Application No. 2081582A describes a transdermal nitroglycerin pad. This pad consists of a backing, which is impervious to nitroglycerin absorption and transport, and, affixed to the backing, a silicone matrix. The matrix is prepared by cross linking silicone rubber in the presence of a mixture of a hydrophilic solvent (polyethylene glycol containing nitroglycerin) and a hydrophobic solvent (mineral oil or a triglyceride of a saturated coconut oil acid). The presence of the hydrophobic solvent is said to enhance nitroglycerin dispersion and transport.

A problem associated with this pad is that, in order to accommodate an amount of nitroglycerin that is appropriate to transdermal administration, the pad will tend to be rather bulky.

GB Published Application No. 2100605A, on the other hand, relates to a medical bandage for transdermal drug delivery. The bandage consists of a backing, a reservoir containing the drug, a rate controlling membrane and an adhesive layer. The reservoir is generally a mixture of a naturally occurring or synthetic oil, a rheological agent such as cellulosic, polysaccharide or silicon agents, and the drug. The membrane, which is adjacent to the reservoir, is microporous. It is this property of the membrane that controls the rate of drug release from the reservoir, since the rate of release is determined by the rate of passage of the drug through the body of the membrane.

One problem of this type of system is that the choice of membranes to control the rate of drug release is limited, making the system fairly inflexible.

Another problem associated with this type of bandage is that seepage of the drug vehicle occurs along the adhesive layer, which may lead to a loss of skin adhesion.

It is an object of the present invention to provide transdermal delivery systems that overcome one or more of these problems.

It is a further object of the present invention to provide a compact transdermal delivery system having a macroporous, rather than a microporous, layer through which the drug passes.

It is still further object of the present invention to provide a compact transdermal delivery system in which the migration of the drug along the adhesive layer is prevented.

Yet further objects and advantages of the present invention will become apparent from the following detailed description thereof.

According to a first aspect of the present invention, therefore, there is provided a transdermal delivery system for the transdermal administration of a drug comprising

(a) a backing that is substantially impermeable to the drug,

(b) a matrix, adjacent to a surface of the backing, the matrix comprising a drug containing gel comprising a fluid, a fluid gelling agent and the drug, and

(c) a perforated sheet, adjacent to the matrix, that allows passage of the drug containing gel through its perforations.

The fluid may be any fluid that is compatible with the drug and in which the drug is soluble enough to give a drug concentration in the fluid of at least 0.1% (w/w) at 30°C. In order to allow effective transdermal delivery of the drug, however, the drug should not be very soluble in the fluid. Preferably, the maximum concentration, of the drug in a given fluid, that may be achieved, at 30°C, should be 10% (w/w). Most preferably, the fluid is chosen such that, when in the transdermal delivery system of this invention, the concentration of a unit dose of the drug in the fluid is above 75%, especially above 85%, of the saturated concentration (of the drug in the fluid) at 30°C.

Suitable fluids include water, propylene glycol, polyethylene glycol and propylene carbonate. Other suitable, biologically acceptable fluids will, however, be well known to those skilled in the art.

The fluid gelling agent may be any thixotropic and/or thickening agent that forms a gel with the chosen fluid and that is compatible with the drug. The agent is used to reduce the ability of the fluid to flow which results in an increased viscosity (of the fluid) and eventually in the formation of a gel. The agent essentially eliminates slump (or run) in the matrix and leads to the controlled release of the drug from the gel. The agent also serves to prevent settling of the drug during storage.

Suitable fluid gelling agents include:

(a) Water-soluble cellulosic materials, such as carboxyalkylcelluloses and alkali metal derivatives of carboxyalkylcelluloses. Preferably, however, the cellulosic material is a water-soluble hydroxyalkyl-cellulose, particularly a C₂-C₆ hydroxyalkyl cellulose. The present inventors have found that the